

**Experimentelle Untersuchungen
über die Wirkung von Megaphen
auf das Auge**

Roswitha Hilschmann

Aus der Universitäts - Augenklinik München

Direktor: Prof.Dr. W. R o h r s c h n e i d e r

EXPERIMENTELLE UNTERSUCHUNGEN
ÜBER DIE WIRKUNG VON MEGAPHEN
AUF DAS AUGE

Inaugural - Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
verfasst und einer Hohen Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Roswitha Hilschmann

aus

München

1959



5349/60

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Referent: Priv.Doiz.Dr.H.J. K ü c h l e

Korreferent: Prof.Dr.W.R o h r s c h n e i d e r

Dekan: Prof.Dr.H. S c h w i e g k

Tag der mündlichen Prüfung: 5.11.59.



I N H A L T

- A.) Einleitung und Fragestellung.
- B.) Bisher bekannte pharmakologische Wirkungsweise.
- C.) Eigene Untersuchungen:
 - 1.) Verhalten der Blut-Kammerwasser-Schranke unter Megapheneinfluß.
 - 2.) Verhalten des Augenbinnendrucks unter Megapheneinfluß.
 - 3.) Verhalten der Bindehautgefäße gegenüber gefäßerweiternden Mitteln nach Megaphenapplikation.
 - 4.) Pupillenverhalten unter Megaphenwirkung.
 - 5.) Pupillenverhalten unter Mydriatica und Miotica nach Megapheninjektion.
 - 6.) Pathologische Veränderungen des Auges.
 - 7.) Lokale Megaphenwirkung auf das Auge.
 - 8.) Pathologische Veränderungen des weißen und Differentialblutbildes.
- D.) Besprechung der Versuchsergebnisse und Schlußfolgerung.
- E.) Zusammenfassung.
- F.) Literaturverzeichnis.

A.) EINLEITUNG und FRAGESTELLUNG.

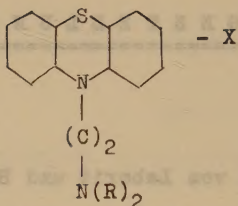
Der schnellen Aufnahme des von Laborit und Huguenard entdeckten Phenothiazins Megaphen in fast sämtliche Disziplinen der Medizin und dem Erscheinen von über tausend Arbeiten über seinen Wirkungsmechanismus, sollte eine Arbeit folgen, die Aufschluß gibt, ob dieses Pharmakon auch von therapeutischem Nutzen in der Augenheilkunde sein könnte.

Darüber hinaus sollte die Wirkung des Megaphens auf das vegetative Nervensystem geprüft werden; denn nirgends läßt sich ja das Spiel zwischen Parasympathicus und Sympathicus so gut beobachten wie am Auge.

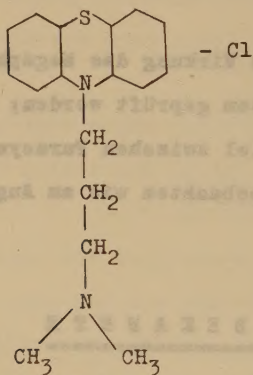
B.) B I S H E R B E K A N N T E

PHARMAKOLOGISCHE WIRKUNGSWEISE.

An die Struktur des Phenothiazinringes selbst ist noch keine ausgeprägte pharmakologische Wirkung gebunden. Diese hängt ab von der Struktur der Seitenkette sowie von Ringsubstitutionen. Die allgemeine Formel der Phenothiazine lautet:



Die Seitenkette besteht aus 2 - 3 Kohlenstoffatomen. $N(R)_2$ ist entweder ein Methyl- oder Äthyl-substituierter Aminostickstoff oder ein heterocyklischer N-Ring. Substitution am Benzolring liegt beim Megaphen vor:



Über das Schicksal des Megaphens im Organismus ist noch relativ wenig bekannt: Nach Versuchen von Courvoisier ist der Blutspiegel auffallend gering und im Harn wird nur wenig ausgeschieden: Innerhalb von 3 Tagen etwa 4 - 6 % der injizierten Dosis. Dieser Befund macht wahrscheinlich, daß der Stoff im Organismus weitgehend abgebaut wird. W. Wirth und von Bichen konnten nachweisen, daß 2-stündiges Schütteln von Megaphenlösungen einer Konzentration von 10^{-3} bis 10^{-4} molar

bei Körpertemperatur im Warburgapparat mit Leberschnitten etwa die Hälfte des Stoffes abbaut. Die Leber ist also an der Ausschaltung der Substanz weitgehend beteiligt.

Versuche über die Verteilung des Stoffes mit einem Isotopenpräparat (Markierter Schwefel) wurde von Poppe-Göttingen gemacht. Danach findet sich nach einigen Stunden ein auffallend hoher Anteil von S^{35} in der Haut und in den Nebennieren.

Die Toxizität (DL_{50}) des Megaphens beträgt bei i.v. Zufuhr an der Maus 50 mg/kg (Laborit u. Mitarb., Marquard und Schumacher); an der Ratte 25 mg/kg; am Kaninchen 15 mg/kg (Marquard und Schumacher).

Die DL_{50} hängt jedoch sehr von der Umgebungstemperatur ab, wie Berti und Cima bei Mäusen nachweisen konnten:

25 - 30 Grad C = 300 - 350 mg/kg

38 " C = 30 mg/kg

13 - 18 " C = 10 - 15 mg/kg

Sie zeigt also ein Minimum zwischen 25 und 30 Grad C.

Auch die Symptome im akuten Toxizitätstest ändern sich mit der Temperatur. Bei den tieferen Temperaturen überwiegen die Depressionszustände: Die Tiere sind äußerst abgeschlagen und nach einem bedeutenden Absinken der Körpertemperatur nach 24 - 72 Stunden sterben sie in Somnolenz. Mit dem Ansteigen der Temperatur stellen sich immer deutlicher die Symptome einer Exci-

tation ein: Dystonie, starkes Zittern der Hinterbeine. Klonische Krämpfe wechseln mit Erschlaffungsphasen. Erholung erst in 2 - 3 Tagen bzw. Tod unter heftigen Convulsionen.

Die chronische Toxizität wurde untersucht von Kopera und Armitage: Sie beobachteten bei Dosen von 30 mg/kg, über 4 Tage gegeben, bei Ratten eine Wachstumsverzögerung, die sich jedoch bei weiterer Medikation normalisierte. Daß eine Gewöhnung an Megaphen auftritt, geht auch daraus hervor, daß eine Dosis von 40 mg/kg von Ratten vertragen wurde, die vorher 20 mg/kg Megaphen bekommen hatten. Bei plötzlicher Gabe dieser Dosis starben 3 von 4 Tieren.

Die Wirkung des Megaphens als Lokalanaestheticum, Antihistaminicum und Parasympathicolyticum kann man vernachlässigen, da es andere Mittel gibt, die auf diesem Gebiet weit wirksamer sind wie zum Beispiel andere Abkömmlinge des Phenothiazins.

Dagegen ist das Megaphen ein ausgezeichnetes Sympathicolyticum oder, spezieller ausgedrückt, ein Adrenolyticum: In ihren Versuchen haben Marquard und Schumacher gesehen, daß die Adrenalin-Umkehr unter Megaphen ebenso häufig zu erzielen ist wie etwa nach Hydergin, während sie nur eine mehr oder weniger geringfügige Abschwächung der Arterienolwirkung feststellen konnten. Auch A. Smith und G. Faurier stellten fest, daß selbst mit sehr hohen Dosen von Megaphen der blutdrucksteigernde Effekt

des Noradrenalin nicht umgekehrt werden kann.

Zu den gleichen Ergebnissen kamen Kopera und Armitage. Sie untersuchten die Wirkung von Megaphen auf den Blutdruckanstieg nach Reizung des Splanchnicus vor und nach Entfernung der Nebennieren: Vor der Nebennierenentfernung wurde der gewöhnlich rasche Anstieg, der auf die Kontraktion der Eingeweidegefäße zurückzuführen ist, gefolgt von einem zweiten, weniger raschen Anstieg, beruhend auf der Freisetzung von Adrenalin aus den Nebennieren. Nach 5 mg Megaphen wurde der erste Blutdruckanstieg auf beinahe 50 % reduziert und der sekundäre Anstieg völlig unterdrückt. Nach Nebennieren-Entfernung hatten Gaben von 5 mg Megaphen (innerhalb von 10 Minuten gegeben) keinerlei Effekt, es wurde im Gegenteil ein etwas größerer Blutdruckanstieg beobachtet. Nach der Theorie von P.Holtz, der in dem Arterenol den "eigentlichen" physiologischen Sympathicusstoff sieht und das Inkrafttreten von Adrenalin auf die Ausübung der Notfallfunktion im Sinne Cannons beschränkt, geht aus diesen Versuchen ebenfalls hervor, daß die Arterenolwirkung abgeschwächt, die Wirkung des Adrenalins aber völlig aufgehoben wird. Eine weitere Bestätigung dieser Ergebnisse fanden Kopera und Armitage in ihren Experimenten an der Rückenmarkskatze: Megaphen reduzierte den Blutdruckanstieg, der auf Nikotin erfolgte nur, wenn die Nebennieren vorhanden waren.

In den pharmazeutischen Prospekten findet man das Megaphen u.a. auch als Ganglienblocker bezeichnet:

Diese ganglioplegische Wirkung ist schwierig nachzuweisen, da sie experimentell weitgehend durch die starke periphere adrenolytische Wirkung überdeckt wird. Daß Megaphen keine quaternäre Ammoniumfunktion besitzt, also kein Ganglienblocker im klassischen Sinne ist, konnte von vielen Autoren nachgewiesen werden (Aron; Decourt, M. und S. Brunand).

Unbestritten ist dagegen die zentrale Wirkung des Megaphens: In der Praxis hat es sich erwiesen, daß höhere Dosen von Megaphen ein Syndrom verursachen, das gekennzeichnet ist durch initiale Somnolenz (die sich mit Gewöhnung an das Medikament verringert), Mangel an motorischem Antrieb, Gehunlust und Ausdruckslehre (Lehmann). Dieses Syndrom stimmt genau mit dem überein, was Ingram bei Katzen mit Laesionen des caudalen hypothalamischen Bereichs und des Tegmentum am cranialen Ende des Mittelhirns beschrieben hat. Die gleichen Ergebnisse werden von Ranson bei Affen und von Nauta bei Ratten demonstriert. Durch Laesionen im ventro - medialen Tegmentum, zwischen dem roten Kern und der substantia nigra, ist es möglich gewesen, bei Affen unwillkürliche Bewegungen auszulösen, die dem Tremor bei Paralysis agitans ähneln. Lehmann hat bei mehreren Patienten mit Paralysis agitans und Rigidität mit Tremor Megaphen verabfolgt: Bei allen Patienten wurde die Rigidität vermindert, die Sehnenreflexe herabgesetzt und der Tremor von 4 - 5 / sec auf 2 - 3 / sec verringert. Bei einem Patienten verschwand der Tremor völlig.

Vielleicht ist für diese zentrale Wirkung eine andere Eigenschaft des Megaphens mit verantwortlich, nämlich die stoffwechselhemmende: Decourt konnte zeigen, daß der Stoffwechsel aller Lebewesen mit Ausnahme der Viren und Bakteriophagen von den Phenothiazinengehemmt wird. Peters und Lehr haben die Stoffwechselhemmung an Wurzelspitzen von Bohnen gezeigt und Wirth und Kreiskott an Askariseiern. Peruzo und Forni konnten diese Beobachtungen beim Stoffwechsel von Gehirnschnitten bestätigen (nach der Warburgmethode). Der O_2 -Verbrauch der Nervenzellen war erheblich herabgesetzt! Diese Wirkungen sind reversibel - und damit erreicht das Megaphen das, was Claude Bernard als Narkose bezeichnet: Eine reversible Stoffwechselhemmung. Allerdings unterscheidet sich der Dämmerzustand, den man mit Megaphen erreichen kann von einer üblichen Narkose dadurch, daß die Hirnaktionsströme denen gleich sind, die im echten Schlaf auftreten, was bei den anderen Narkosemitteln nicht der Fall ist; außerdem reicht sie für eine Operation nicht aus. Es kann nach vorangegangener Medikation von Megaphen jedoch mit viel geringeren Mengen der üblichen Mittel eine tiefe, für Operationen ausreichende Narkose erzielt werden.

C.) EIGENE UNTERSUCHUNGEN.

Die Versuche wurden an 10 Kaninchen durchgeführt, die zu Beginn 6 - 8 Monate alt waren. Sämtliche Tiere wurden vor Beginn der Versuche einer eingehenden augenärztlichen Untersuchung unterworfen, da nur völlig gesunde Augen für eine Bewertung in Frage kommen konnten.

Megaphen "Bayer" wurde anfangs in 0,5 % iger, später in 2,5 % iger Lösung injiziert, und zwar subcutan, da eine protrahierte Wirkung erreicht werden sollte.

Es kamen Einzeldosen zur Anwendung von jeweils 10, 20 und 100 mg/kg Körpergewicht. Bei einem durchschnittlichen Gewicht eines Tieres von 2,5 kg wurden also jeweils ca 25, bzw. 50, bzw. 250 mg/die gegeben. (Als therapeutische Dosis beim Menschen wurden von Lehmann 100 mg bis maximal 800 mg/die angegeben.

Die Injektionen wurden in einem Abstand von 4 - 8 Tagen vorgenommen; immer dann, wenn das Allgemeinverhalten der Tiere darauf schließen ließ, daß die Wirkung der vorherigen Injektionen abgeklungen war. Dies war gut zu erkennen, da die Tiere 1/4 bis 1/2 Stunde nach der Applikation des Pharmakons apathisch und schlaff waren und die Untersuchungen leicht vorgenommen werden konnten, während mit Nachlassen der Megaphenwirkung immer stärker werdenden Abwehrbewegungen begegnet werden mußte.

Die nur geringe Beeinträchtigung des Allgemeinbefindens der Tiere geht daraus hervor, daß die Nahrungsaufnahme nicht unterbrochen wurde und sie weiterhin an Gewicht zunahmen.

Die Versuche erstreckten sich auf:

- 1.) Verhalten der Blut-Kammerwasser-Schranke unter Megapheneinfluß.
- 2.) Verhalten des Augenbinnendruckes unter Megapheneinfluß.
- 3.) Pupillenverhalten unter Megaphenwirkung.
- 4.) Pupillenverhalten unter Mydriatica und Miotica nach Megapheninjektion.
- 5.) Pathologische Veränderungen des Auges.
- 6.) Lokale Megaphenwirkung auf das Auge.
- 7.) Pathologische Veränderungen des weißen und Differentialblutbildes.

In den folgenden Übersichtskurven sind die Mittelwerte von 7 Tieren statistisch - mathematisch ausgewertet: Es wurde für jeden einzelnen Kurvenpunkt nicht nur die Streuung der Einzelmeßwerte sondern auch die signifikante Differenz der gefundenen Mittelwerte im Leerversuch ohne und im Hauptversuch nach Megaphenanwendung berechnet und zwar auf folgende Art:

$$\text{Streuung } \sigma = \pm \sqrt{\frac{\sum d^2}{n-1}}$$

$$\text{Mittlere Abweichung des Mittelwertes } \varepsilon = \frac{\sigma}{\sqrt{n}}$$

$$\text{Signifikante Differenz } k = \frac{M_1 - M_2}{\sqrt{\varepsilon_1^2 + \varepsilon_2^2}}$$

Ein statistisch gesicherter Unterschied der Ergebnisse in Kontroll- und Hauptversuch lag dann vor, wenn k größer als 2 war.

Die einzelnen Mittelwertskurven geben die jeweilige prozentuale Änderungsgröße der vor Versuchsbeginn gefundenen Ausgangswerte wieder.

1.) Verhalten der Blut-Kammerwasser-Schranke unter dem
=====

Einfluß von Megaphen:
=====

Methode:

Diese Untersuchung wurde mit dem Fluoresceintest nach Amsler und Huber durchgeführt, zunächst an 7 Tieren ohne Megaphenbehandlung um den Streubereich der normalen Werte zu ermitteln.

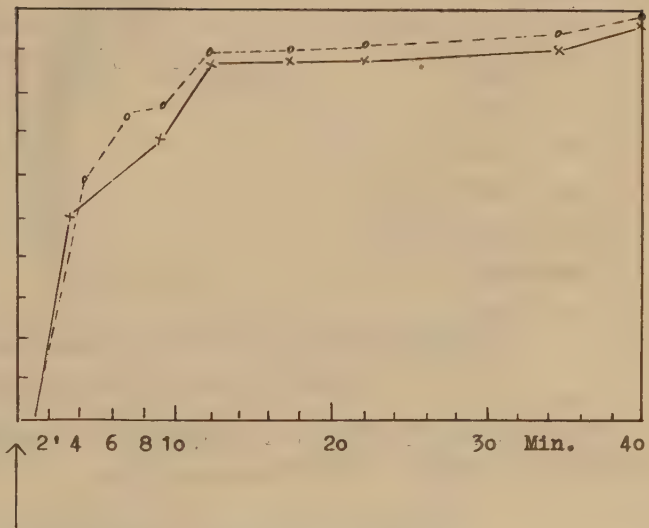
Ca 2 Stunden nach der Megaphenapplikation (bei 3 Tieren 10 mg/kg, bei 7 Tieren 100 mg/kg Körpergewicht) wurden 0,025 g/kg Fluoresceinnatrium i.v. injiziert und ab sofort 40 Minuten bzw. 2 Stunden lang die Fluorescein-Ausscheidung in die Vorderkammer gemessen.

Beispiel an Kaninchen Nr. 26 :

a) Versuch ohne Megaphenanwendung:

Skalen-
teilstr. A

10	2,0
11	2,2
12	2,4
13	2,6
14	2,8
15	3,0
16	3,2
17	3,4
18	3,6
19	3,8
20	4,0



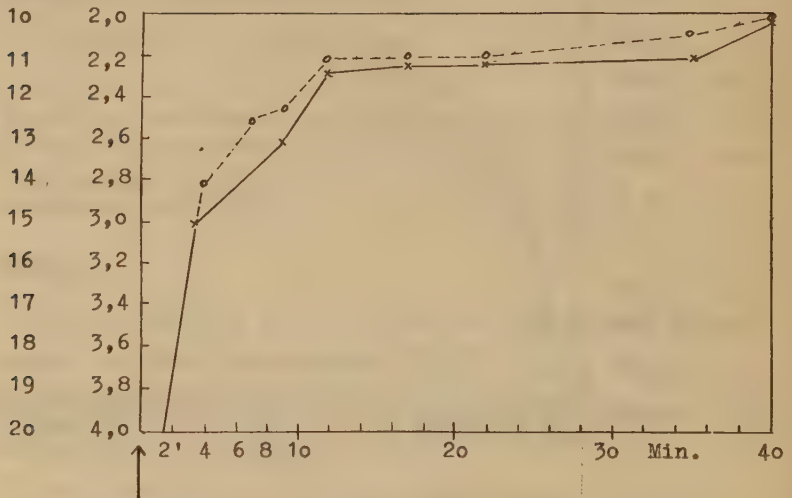
Injektion: 0,5 ccm 10 % iges Fluorescein-Natr.i.v.

----- rechtes Auge

———— linkes Auge

b) Versuch 2 1/2 Std. nach Injektion von 100 mg Megaphen / kg Körpergewicht.

Skalen-
teilstn A



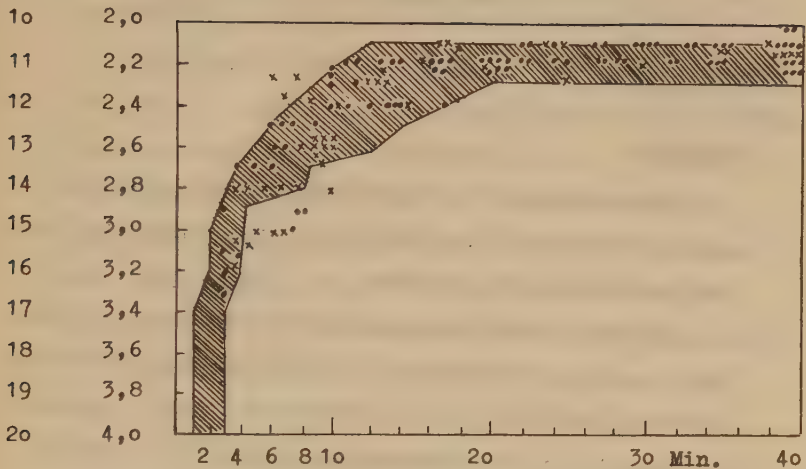
Injektion: 0,5 ccm 10 %iges Fluorescein-Natr. i.v.

----- rechtes Auge

———— linkes Auge

Ergebnis:

Skalen-
teilstr. A



• Einzelmeßwerte nach 100 mg/kg Megaphen

* Einzelmeßwerte nach 10 mg/kg

schraffiert: Normbandbereich derselben Tiere in zwei
Kontrollversuchen ohne Megaphenbehandlung.

Einmalige Gaben von Megaphen hatten also keinerlei Effekt auf die Blut-Kammerwasser-Schranke, der im Amsler-Huber-Test zu erfassen wäre. Selbst eine so hohe Dosis von 100 mg/kg Körpergewicht führt zu keiner Schrankenbeeinflussung. Die stärkere Streuung der Einzelwerte zwischen der 5. und 10. Minute nach der Farbstoff-

injektion hängt zusammen mit dem Auftreten der Ehrlich'schen Linie zu diesem Zeitpunkt.

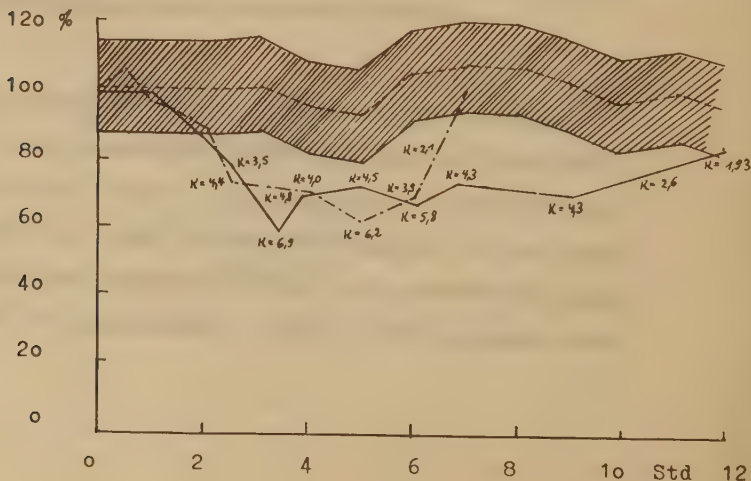
2.) Verhalten des Augenbinnendruckes unter Megaphen- ===== einfluß: =====

Methode:

Die Messungen des Augenbinnendruckes wurden mit dem Schiötz'schen Tonometer von 7,5 g (immer das gleiche Instrument) vorgenommen.

Bei den Kontrollmessungen wurde ein Streubereich von $\pm 0,7$ Teilstrichen = $\pm 11,8\%$ ermittelt. Auf der nächsten Abbildung sind die Mittelwerte von 7 Tieren (14 Augen) als 12-Stunden-Kurve dargestellt. Sowohl Normband wie Versuchsergebnisse sind in Form der prozentualen Änderungsgrößen angegeben.

Ergebnis:



 Tension im Leerversuch mit Streubereich
der Einzelmessungen.
----- Tension nach 10 mg Megaphen/Kg
————— Tension nach 20 mg Megaphen/kg

Megaphen führte also zu einer deutlichen Senkung des Augenbinnendruckes. Die signifikante Drucksenkung tritt sowohl bei einer Megaphengabe von 10 mg/kg als bei der Gabe von 20 mg/kg erst 3 Stunden nach der Applikation des Pharmakons auf, und auch das Ausmaß der Drucksenkung ist bei beiden Dosen die gleiche.

Die Dauer der Wirkung ist nach 10 mg Megaphen/kg 3 - 4 Stunden, nach 20 mg/kg 8 - 9 Stunden.

3.) Verhalten der Bindehautgefäße gegenüber gefäßerweiternden Mitteln nach Megaphenapplikation.
=====

a) Histamin-Test:

Methode:

Histamin (Imido "Roche") wurde in zunehmender Konzentration nach der Methode von Remky mit einer Öse an die Bindehaut nahe dem unteren Limbusumfang gebracht:
Histamin 1:100 000; 1:50 000; 1:10 000; 1:5 000; 1:1 000.

Ergebnis:

Schon in den Kontrollversuchen bei unbehandelten

Kaninchen (7Tiere) war die Reaktion der Bindehautgefäße auf Histamin sehr gering. Selbst bei einer Konzentration von 1:1 000 konnte nur selten eine geringfügige Gefäßerweiterung beobachtet werden.

Eine Stunde nach der Gabe von 10 mg/kg Megaphen hatte sich an dieser Reaktion der Bindehautgefäße auf Histamin nichts geändert.

Auch nach subkonjunktivaler Injektion von 0,1 ccm Histamin 1:1 000 trat keine verwertbare Gefäßerweiterung auf.

Ebenfalls gleich Null war das Ergebnis bei einer Verabreichung von 20 mg/kg Megaphen wobei der Test 3 Stunden nach der Applikation vorgenommen wurde.

Mit dem Histamin-Test ist also keine, die Gefäßreaktion dämpfende Megaphenwirkung erfaßbar,

b) Priscol-Test:

Methode:

2 Tropfen einer 10 % igen Priscollösung ("Ciba") wurden in den Bindehautsack von jeweils 7 Tieren (14 Augen) gebracht und führten mit großer Regelmäßigkeit zu einer meist mäßigen, seltener starken Füllung der oberflächlichen Bindehautgefäße und besonders des Randschlingennetzes der Hornhaut.

Ergebnis:

3 - 4 Stunden nach 20 mg Megaphen/kg erfolgte an den Augen nach der Priscolinstillation in keinem Falle

eine Erweiterung der Bindehautgefäße. Bei 5 Tieren wurde die Instillation von PriscoI nach 10 Minuten wiederholt, mit dem gleichen negativen Ergebnis.

Aus dieser Beobachtung muß man schließen, daß die Reaktionsbereitschaft der Gefäße der vorderen Augenabschnitte unter dem Einfluß von Megaphen herabgesetzt ist.

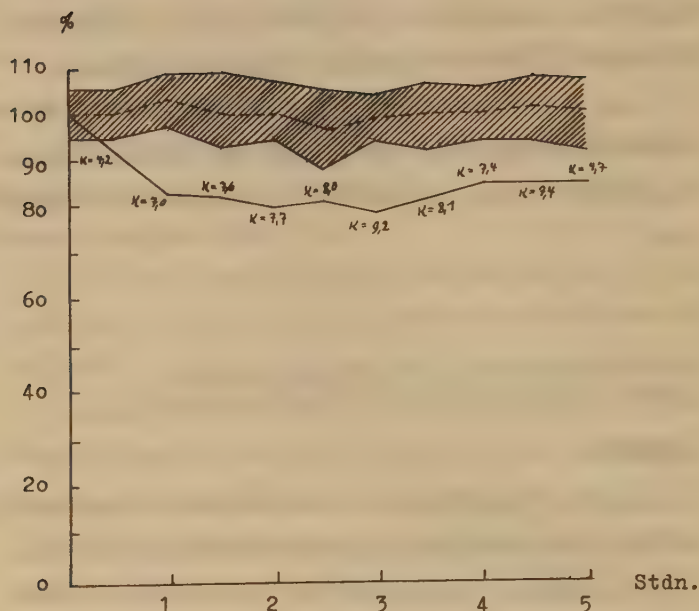
4.) Pupillenverhalten unter Megaphenwirkung.

Methode:

Messung der Pupillenweite mit dem Haab'schen Pupillometer unter konstanten Lichtverhältnissen. Die Kontrollmessungen, vorgenommen zu verschiedenen Zeitpunkten, haben bei 10 Tieren einen mittleren Streuwert von $\pm 6\%$ ergeben. Auf der folgenden Abbildung sind die Mittelwerte in ihrer prozentualen Änderungsgröße in Form eines Normbandes dargestellt.

20 mg/kg Megaphen wurden injiziert. Nach einer halben Stunde wurde zum ersten Mal gemessen und weiterhin in halbstündlichem Abstand 5 Stunden lang.

Ergebnis:



Pupillenleermessung an 20 Augen. Mittelwerts-
kurve mit Streubereich der Einzelmeß-
werte.



Mittelwertskurve von 48 Augen.

Eine deutliche Pupillenverengung war bereits nach 30 Minuten nachweisbar. Sie erreichte ihr Maximum nach 3 Stunden mit 78 % des Ausgangswertes und war nach 5 Stunden fast noch in der gleichen Stärke vorhanden.

Auch bei einer Gabe von 100 mg/kg Megaphen wurde nach 4 1/2 Stunden noch eine Miosis von 60 % des Ausgangswertes gemessen. Eine Verstärkung der Miosis konnte gegenüber der viel kleineren Dosis von 20 mg/kg nicht beobachtet werden.

5.) Pupillenverhalten unter Mydriatica und Miotica nach
=====

Megapheninjektion.
=====

Methode:

Die Pupillenmessungen wurden durchgeführt mit dem Haab'schen Pupillometer unter konstanten Lichtverhältnissen. Bei jedem Tier (7 - 10 Kaninchen) wurden vor der Megaphenbehandlung 2 Kontrolltests gemacht und ein dritter nach Abschluß der Behandlung.

Die Tests wurden vorgenommen mit:

Suprarenin 1 : 1 000

Pilocarpin 5 % ig

Eserin 0,5 % ig

Cocain 5 % ig

Die einzelnen Tests wurden folgendermaßen durchgeführt:

Zuerst 2 Pupillenleermessungen ohne das betreffende Pharmakon im Abstand von 10 Minuten. Dann Instillation des Pharmakons 2 mal in Abständen von 10 Minuten in

beide Augen. Pupillenmessung von der ersten Instillation an eine Stunde lang alle 10 Minuten, dann halbstündlich, meist bis zur Rückkehr der Ausgangsweite.

Beispiel:

Cocain 5 % ig, 2 x 2 Tropfen in den Bindehautsack.

			Cocain Cocain						
			↓	↓					
	Leer-	Leer-							
	mess.	mess.	10'	20'	30'	40'	50'	60'	
re Auge	7,0	7,0	8,0	8,5	8,5	8,0	7,5	7,0	
li Auge	7,0	7,0	8,0	8,5	8,5	8,0	7,5	7,0	

Megaphen wurde wie bei den übrigen Versuchen 1 1/2 bis 2 1/2 Stunden vor dem jeweiligen ersten Test gegeben.

a) Suprarenin-Test:

Im Kontrollversuch führte Suprarenin bei einem Teil der Tiere zu einer geringfügigen Pupillenerweiterung. Nach einer Megaphengabe von 10 mg/kg zeigte sich weder nach 90 Minuten noch nach 32 Stunden eine Änderung gegenüber dem Kontrolltest.

Das gleiche Ergebnis fand sich nach einer Megaphendosis von 100 mg/kg gemessen 4 1/2 Stunden nach der Applikation des Pharmakons.

b) Pilocarpin-Test:

Pilocarpin führte im Kontrolltest nur zu einer mäßigen bis mittelstarken Miosis. Da Megaphen selbst eine geringe miotische Wirkung besitzt (s.o.), läßt die nach Megapheninjektion von 10 mg/kg bzw. 20 mg/kg resultierende geringere miotische Pilocarpinwirkung keine Rückschlüsse zu auf eine etwaige Hemmwirkung durch das Megaphen. Auch die Unbeeinflußbarkeit der Dauer der miotischen Pilocarpinwirkung durch Megaphen spricht dafür, daß Megaphen keinerlei Einfluß auf dessen Wirkung hat.

Beispiel: Tier Nr. 24

		ohne Meg.		Meg. 10 mg/kg	
		li	re	li	re
Pilocarpin →	Leermess.	6,0	6,0	6,0	6,5
	Leermess.	6,0	6,0	6,0	6,5
Pilocarpin →	10'	5,5	5,5	5,5	6,0
Pilocarpin →	20'	5,0	5,0	5,0	5,0
	30'	4,5	4,5	4,5	4,5
	40'	5,0	4,5	4,5	4,5
	50'	5,5	5,0	5,0	4,5
	60'	5,5	5,0	5,0	5,0

c) Eserin-Test:

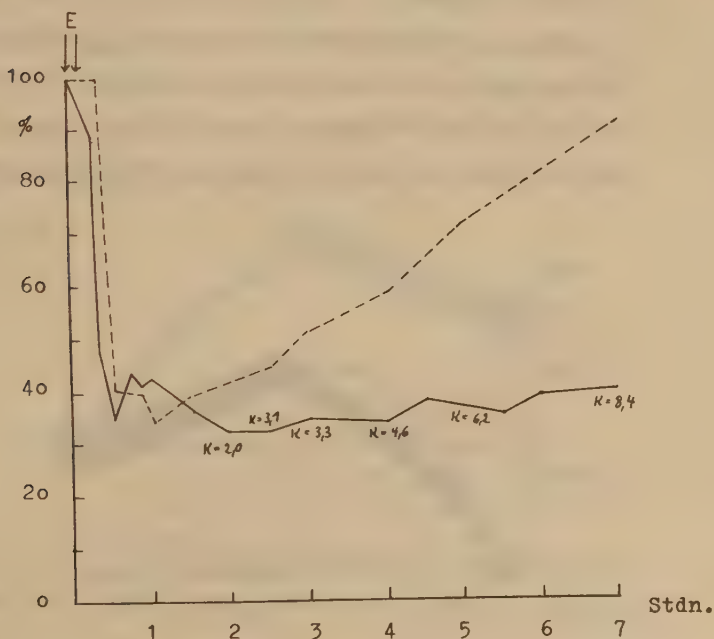
0,5 % iges Eserin führte außer zu deutlichen Allgemeinerscheinungen wie Zittern, Schwäche, Speichelfluß und Durchfall, einheitlich bei allen 8 Tieren in den 3 Kontrollversuchen zu einer starken Miosis. Die Pupillenverengung war bereits 10 Min. nach der ersten Instillation deutlich nachweisbar, erreichte ihr Maximum zwischen der 30. und 60. Min. und kehrte erst nach 7 Stunden zur normalen Weite zurück.

Beispiel:

		Tier Nr.25		Tier Nr.29	
		li	re	li	re
Eserin	Leermess.	6,5	6,0	7,0	6,5
	Leermess.	6,5	6,0	7,0	6,5
Eserin	10'	7,0	6,5	6,0	5,5
Eserin	20'	2,0	3,0	2,0	2,0
	30'	2,0	2,5	2,5	2,0
	40'	1,5	2,0	1,5	1,5
	50'	2,0	2,0	2,0	1,5
	60'	1,5	1,5	1,5	1,5
	90'	2,5	2,5	1,5	1,5
	120'	2,5	2,0	2,0	1,5
	180'	2,5	2,5	3,0	3,0
	225'	2,5	2,5	3,5	3,5
	285'	4,0	4,0	5,0	5,0
	435'	5,5	5,5	6,9	6,0

Unter der Wirkung von 20 mg/kg Megaphen verlief der Eserintest zunächst wie im Kontrollversuch: Die Allgemeinerscheinungen wurden in gleicher Stärke beobachtet. Eine Vertiefung der Wirkung durch Megaphen konnte in diesem Test nicht erfaßt werden, da die Miosis schon im Kontrollversuch maximal war.

Auffallend jedoch war die erheblich größere Dauer der Wirkung: Während im Kontrollversuch die Pupillen nach 7 Stunden ihre vorherige Weite wieder erreicht hatten, blieb unter Megapheneinfluß die Miosis während dieses Zeitraumes nahezu unverändert bestehen. Die folgende Abbildung läßt das Ergebnis klar erkennen.



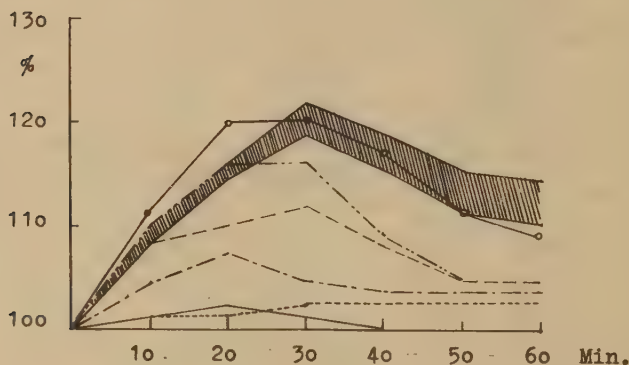
----- Eserintest ohne Vorbehandlung (Leerversuch)

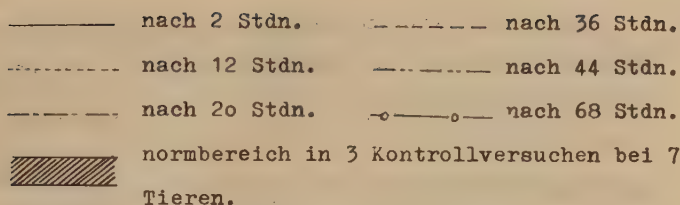
———— Eserintest 2 Stdn. nach 20 mg/kg Megaphen

d) Cocain-Test:

In 3 Kontrolltests führte das 5 % ige Cocain einheitlich bei allen 7 Tieren zu einer mäßigen Pupillenerweiterung, die bereits 10 Minuten nach der Instillation nachweisbar war, nach 30 Minuten mit im Mittel + 19 bis + 22% ihr Maximum erreichte und noch nach 60 Minuten nicht völlig abgeklungen war: Mittelwerte + 10 bis + 13 %.

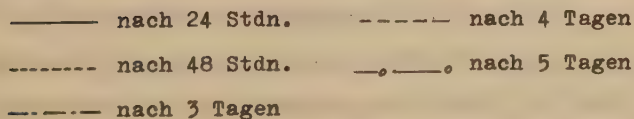
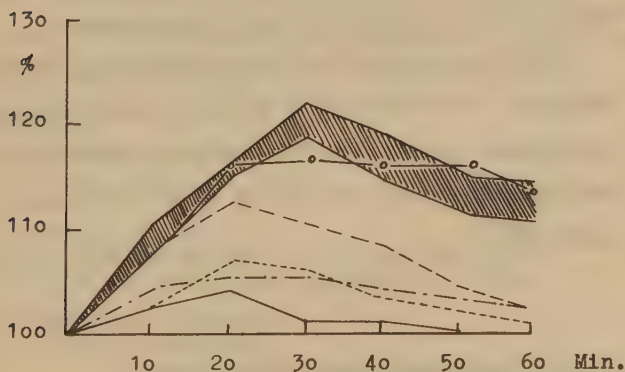
Nach einer Megapheninjektion von 10 mg/kg bei 7 Tieren wurden die Pupillenweiten gemessen nach 2, 12, 20, 36, 48 und 68 Stunden jeweils eine Stunde lang. Das Ergebnis ist in der folgenden Abbildung dargestellt.





Die Cocainwirkung ist also unter dem Einfluß von 10 mg/kg Megaphen nach 12 Stunden noch völlig aufgehoben, nach 44 Stunden noch deutlich schwächer als im Kontrollversuch und erreicht erst nach 68 Stunden ihre volle Stärke.

Der gleiche Versuch wurde wiederholt, jedoch mit einer Megaphendosis von 20 mg/kg Körpergewicht:



Man findet wie im vorhergehenden Versuch eine völlige Aufhebung der Cocainwirkung, die bei 20 mg/kg erst nach 5 Tagen wieder zu ihrer Norm zurückkehrt.

Meg.Dosis	Cocainwirk. aufgehoben	Cocainwirk. signifikant schwächer	Cocainwirk. so stark wie im Leerversuch
10 mg/kg	12 Stdn.	20 - 44.Std	3.Tag
20 mg/kg	24 Stdn.	2.- 4.Tag	nach dem 5.Tag

6.) Pathologische Veränderungen des Auges:

=====

Spaltlampen- und Fundusuntersuchungen wurden bei allen Tieren vor Versuchsbeginn und während der Behandlung alle 10 bis 14 Tage vorgenommen:

Nach Applikation von durchschnittlich 230 mg/kg Megaphen innerhalb von 2 Monaten wurden keine Veränderungen im Bereich der vorderen Augenabschnitte, der brechenden Medien und am Augenhintergrund festgestellt.

7.) Lokale Megaphenwirkung auf das Auge:

=====

Die 2,5 % ige Megaphenlösung führte bei Instillation in den Bindehautsack zu einer sehr starken Reizung mit erheblicher Chemosis und zur Entstehung

diffuser Hornhauttrübungen, die sich erst im Laufe mehrerer Tage bis Wochen wieder völlig zurückbildeten. Außerdem kam es zu einer deutlichen Reizmiosis. Eine exakte Messung des Augendruckes war infolge der starken chemosis nicht möglich. (Versuch an 4 Tieren).

Die 0,5 % ige Megaphenlösung ruft instilliert ebenfalls noch eine stärkere Reizwirkung mit geringer Chemosis hervor; Hornhauttrübungen entstehen nicht oder sind nur angedeutet und flüchtig nachzuweisen. Eine Wirkung auf die Pupille oder den Augenbinnendruck ließ sich bei Anwendung dieser Konzentration bei fünfmaliger Tonometrie innerhalb der ersten Stunde nach der Instillation bei 4 Tieren nicht nachweisen.

Eine lokale Anwendung des Megaphens am Auge kommt nicht in Betracht wegen dessen starker lokaler Reizwirkung.

8.) Pathologische Veränderungen des weißen und

Differentialblutbildes:

Methode:

Für die Blutuntersuchungen wurden zunächst bei den 8 Tieren 2 Blutbilder ohne vorherige Megaphengabe gemacht und zwar in einem Abstand von 14 Tagen, um größere Streuwerte, die nach Jaffé beim Kaninchen normaler-

weise gegeben sind, zu erfassen.

Am Versuchstag wurde direkt vor der Megaphengabe ein drittes Blutbild gemacht und 1 1/2 bis 2 Stunden nach der Injektion das vierte Blutbild, dessen Werte mit den 3 vorhergehenden verglichen wurde. Die dabei erhaltenen Ergebnisse waren so einheitlich, daß ihre Wiedergabe in Form von Mittelwerten und deren prozentualer Änderungsgrößen zulässig erschien.

Ergebnis:

Megaphen 10 mg/kg Körpergewicht:

Die Zahl der Gesamtleukozyten ging von 12 200 auf 9 800 zurück (Mittelwert von 8 Tieren). Setzt man den mittleren Ausgangswert = 100 % , so entspricht dies einer Abnahme der Leukozytenzahl um 19 %.

Megaphen 20 mg/kg: Vor Megaphen 16 540

nach Megaphen 7 386

% - Änderungsgröße: 100 % auf 45 % = - 55 %

Die Abnahme der Gesamtleukozytenzahl war also nach 20 mg/kg Megaphen sehr eindrucksvoll festzustellen.

Besonders ausgeprägt war dieser Befund bei einem Kaninchen mit einem Staphylokokken - Abszess:

<u>Blutbild</u> (direkt vor der Meg.-Injektion)	<u>Blutbild</u> (2 Stdn.nach 20 mg pro Kg Megaphen)
Leuko. 65 300	Leuko. 15 600
Segm. 45	Segm. 59
Lymph. 55	Lymph. 38

Die Leukozytenzahl war also um rund 75 % (100 % auf 25,3 %) gesunken.

Die beobachtete Abnahme der lymphocytären Blut-elemente (nach 10 mg/kg = - 55 %; nach 20 mg/kg = - 12 %) kann nicht als eindeutige Reaktion auf das Pharmakon gewertet werden, da diese Werte schon normalerweise erheblichen Schwankungen unterworfen sind. Die Tatsache, daß nach der doppelten Dosis ein geringerer Abfall zu beobachten war, kann nicht mit der Gewöhnung an das Pharmakon erklärt werden, da im gleichen Blutbild die Leukozytenzahl gegenüber dem ersten Blutbild erheblich stärker abgesunken war. Vielmehr muß man es auf die normalerweise vorhandenen starken individuellen Unterschiede hinsichtlich der Zahl der lymphocytären Element zurückführen.

Das übrige Differentialblutbild erfuhr unter dem Einfluß von Megaphen keine auffälligen Veränderungen.

Bei der Blutentnahme konnte eine deutliche Verzögerung der Blutgerinnung beobachtet werden.

D.) B E S P R E C H U N G der V E R S U C H S E R G E B-
N I S S E und deren S C H L U S S F O L G E R U N G.

Die bisherigen Vorstellungen über die Wirkung des Megaphens konnten durch diese Untersuchungen insofern bestätigt werden, als sie Anhaltspunkte geben für eine starke und nachhaltige Sympathicusdämpfung mit gleichzeitigem Überwiegen des Parasympathicus. Hiermit in Einklang stehen die Beobachtungen über eine Abnahme der Gesamtleukozytenzahl im Blut einige Stunden nach Megaphengaben. Sie bestätigen die Untersuchungen von Küchler und Koch und sprechen ebenfalls für eine Verschiebung der Reaktionslage des vegetativen Nervensystems von der ergotropen zur trophotropen Seite.

Bei einer derartigen Wirkungsweise erscheint eine Anwendung dieses Pharmakons bei bestimmten Augenerkrankungen von Nutzen sein zu können: Im Hinblick auf seine zentral dämpfende und stark spasmolytische Wirkung, die zu einer deutlichen Senkung des Augenbinnendrucks führt, könnte es bei dem Glaukom angewendet werden, für dessen Pathogenese von Thiel eine Störung zentraler Regulationsmechanismen und von Pau ein erhöhter Sympathicotonus als bedeutsam angesehen werden. Aber auch bei jenen endogenen Augenerkrankungen, für deren Entstehung Marchesani Hypofunktionszustände im cho-

linergischen und Hyperfunktionszustände im adrener-
gischen Nervensystem als entscheidende nosogene Fak-
toren nachgewiesen hat, könnte Megaphen therapeuti-
schen Erfolg bringen.

E.) Z U S A M M E N F A S S U N G:
=====

Die Untersuchungen wurden an Kaninchen durchge-
führt, bei denen nach einmaliger subcutaner Injektion
verschiedener Megaphendosen deren Wirkung geprüft
wurde auf die Blut-Kammerwasser-Schranke, den Augen-
binnendruck, das Pupillenverhalten und die Reaktion
der Pupillen auf einzelne Mydriatica und Miotica,
und auf pathologische Veränderungen des weißen und
Differentialblutbildes.

Megaphen verursachte eine deutliche Senkung des
Augenbinnendrucks, der bei einer Dosis von 10 mg/kg
3 - 4 Stunden und nach 20 mg/kg bei gleichem Ausmaß
8 - 9 Stunden anhielt.

30 Minuten nach Zufuhr von 20 mg Megaphen/kg
konnte man eine mäßige aber deutliche Pupillenver-
engerung beobachten, die länger als 5 Stunden anhielt.

Die pupillenerweiternde Wirkung von Cocain (5%ig)
wurde durch vorherige Injektion von 10 mg/kg Megaphen
für 12 Stunden völlig aufgehoben und erreichte erst

nach 68 Stunden wieder das im Vorversuch erhaltene Ausmaß. - Die doppelte Megaphendosis hatte auch ungefähr die doppelte Wirkungsdauer.

Der Effekt des stark pupillenverengernden Eserins wird durch vorherige Gabe von 20 mg/kg Megaphen erheblich verlängert.

Abnahme der Gesamtleukozytenzahl nach 20 mg/kg Megaphen um rund 50 %.

Die Erweiterung der Bindehautgefäße durch Priscol konnte 3 - 4 Stunden nach 20 mg/kg Megaphen nicht beobachtet werden.

Keinen Einfluß hatte das Megaphen auf die Blut-Kammerwasser-Schranke, auf die Wirkung von Pilocarpin und auf das Differentialblutbild.

Als unbeurteilbar ob ihrer ohnehin schwachen Wirkung erwiesen sich die Versuche mit Histamin und Suprarenin.

F.) L I T E R A T U R

=====

Aron E.: Anesth. et Analg., Paris 11, 339, 1954.

Berti F. und Cima L.: Arzneimittelforschung 5, 73,
1955.

Courvoisier: Arch. intern. Pharmacodyn. 92, 305, 1953.

Decourt Ph., Brunand M. et S.: Soc.de Biol. Séance
du 17.10.1953.

Decourt Ph., Brunand M. et S.: Ph. Thérapie 8, 854,
1953.

Ingram W.R., Barris and Ranson: Arch. of Neur. 35,
1175, 1936.

Kopera u. Armitage: British Journal of Pharmakologie
9, 10 , 1954, S.397

Laborit H.: Arch. f. exp. Path. et Pharma.: 222, 1/2,
1954, S.45.

Laborit H., Huguenard et Alluaume: Presse méd., 1952,
60, Nr.10, S.206 - 208.

Lehmann H.E.: Der Nervenarzt, 1954, Nr.8, S. 704.

Marquard und Schumacher: Arch.f.exp.Path. u. Pharm.
222, 1/2, 1953, S. 74.

Marquard und Schumacher: Arzneimittelforschung 4,
1954, 223 - 232.

Marquard und Schumacher: Hh. Journées transfusionelles
Genf 1953.

Peruzzo u. Forni: Presse méd. 61, 1463, 1953.

Ranson: Arch. of Neur. 35, 1175, 1936.

Smith A. and Faurier G.: British medical journal,
April 17, 1954, S. 931.

Wirth W.: Archiv für exp. Path. und Pharmakologie,
222, 1954, S.75.

Wirth W und Kreiskott: Dtsch.Ges. für Chirurgie und
Innere Medizin in München am 25.4.1954.

LEBENS LAUF

Am 14. November 1932 wurde ich in Gaugrehweiler (Pfalz) geboren als Tochter des prakt. Arztes Dr. Oskar Müller und seiner Ehefrau Dr. phil. Richmut Müller, geb. Wentzel.

Die Volksschule besuchte ich von 1939 - 1943 in Gaugrehweiler. Nach einem 3-jährigen Privatunterricht war ich ab 1946 Schülerin der staatl. Elisabeth - Charlotte - Schule (Neusprachliches Gymnasium mit Frauenoberschule) in Bad Kreuznach, wo ich am 6. Juni 1951 das Abitur ablegte.

Im Sommersemester 1952 immatrikulierte ich mich an der medizinischen Fakultät der Universität München, wo ich am 22. Oktober 1954 das Physikum und am 31. Januar 1958 das medizinische Staatsexamen bestand.

Vom 10. April 1958 bis 15. März 1959 war ich als Medizinalassistentin in der Privatklinik Dr. H. Müller für Innere Medizin.

Am Ende dieser Arbeit möchte ich Herrn Priv.Do.
Dr. Kühle, der mir in überaus freundlicher Weise
jederzeit mit Rat und Tat beistand, meinen besten
Dank aussprechen. Er hat am Gelingen dieser Arbeit
großen Anteil.

